Die Eiweißzusammensetzung des Magensaftes von Ulcus-duodeni-Patienten vor und nach selektiver proximaler Vagotomie mit Pyloroplastik.
Auftrennung der Proteine mit der Gelelektrophorese nach intragastraler Pufferung.

Josef Martin Huber

1981

Dissertations- und Fotodruck ANNELIESE SCHUBERT
Corneliusstraße 21 · 8000 München 5 · Telefon 201 47 74

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546806_0002

Aus der Chirurgischen Poliklinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. F. Holle

Die Eiweißzusammensetzung des Magensafts von Ulcus-duodeni-Patienten vor und nach selektiver proximaler Vagotomie mit Pyloroplastik. Auftrennung der Proteine mit der Gelelektrophorese nach intragastraler Pufferung.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Josef Martin Huber

aus

Neukirchen

1981

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr.W.L.Brückner

Mitberichterstatter: Prof.Dr.F.Holle

Dekan: Prof.Dr.W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 26.11.1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. EINLEITUNG	1
1.1 Klinische Bedeutung des peptischen Ulkus	1
1.2 Geschichtlicher Überblik	2
2. PHYSIOLOGIE DES MAGENSCHLEIMS	7
2.1 Bedeutung der gastralen Proteolyse	7
2.2 Veränderung beim peptischen Ulkus	8
2.2.1 Quantitative Veränderungen	8
2.2.2 Qualitative Veränderungen	9
2.3 Der duodeno-gastrale Reflux	11
3. ENTWICKLUNG DER PROBLEMSTELLUNG	12
4. EIGENE UNTERSUCHUNGEN	14
4.1 Untersuchungsgut	14
4.2 Material und Geräte	15
4.3 Methodik	16
4.3.1 Probenentnahme	16
4.3.2 Herstellung der Gele	17
4.3.3 Durchführung der Elektrophorese	19
4.3.4 Weiterbehandlung der Gele	20
4.3.5 Auswertung	20
5. ERGEBNISSE	22
5.1 Anzahl der Fraktionen	22
5.2 Bild der Pherogramme	22
5.3 Identifizierung der Banden	24
5.4 Vergleich: Residualfraktion - Basalfraktion	27
5.5 Der Fraktionsindex	30
5.6 Untersuchungen mit verschiedenen Gelen	31
5.7 Einfluß von Cimetidine	33

Seite

6. DISKUSSION 34

6.1 Diskussion der Methodik 34

6.2 Diskussion der Ergebnisse 36

6.2.1 Streuung der Pherogramme 36

6.2.2 Bandenmuster und Magendiagnose 37

6.2.3 Unterschiede zwischen Residual- und Basalsekret 38

6.2.4 Vergleich der Basalsekrete von Operierten und Gesunden 40

6.2.5 Das Besondere Verhalten der Bande mit Pepsin-Mobilität 41

6.2.6 Einordnung der Ergebnisse in die Befunde von Pfister und Hinke 42

7. ZUSAMMENFASSUNG 43

8. LITERATURVERZEICHNIS 45

1. EINLEITUNG

1.1. Klinische Bedeutung des peptischen Ulkus

Das peptische Ulkus ist ein häufiges Leiden mit einer großen sozio-ökonomischen Bedeutung. Etwa jeder zehnte Bundesbürger erkrankt mindestens einmal im Leben daran (46). Im Verlauf von zwei Jahren rezidivieren bis zu 50 % der Erkrankungen.

Obwohl Abheilungsdauer und Beschwerden über konservative Maßnahmen, wie Bettruhe, Diätkost, Antazida und das schleimbildende Carbenoxolon günstig beeinflußt werden und eine Rezidivprophylaxe mittels dauernder Blockierung der H2-Rezeptoren möglich geworden ist, muß in bestimmten Fällen eine Operationsindikation gesehen werden (32). Für die klassischen Resektionsverfahren nach Billroth werden sehr unterschiedliche Ergebnisse angegeben. Zu den Problemen der Magenresektion gehören neben operationstechnisch bedingten Komplikationsmöglichkeiten verschiedene postoperative Beschwerden, die als Dumping-Syndrom, Ulcus pepticum jejuni und Syndrom der zuführenden Schlinge zusammengefaßt werden. In letzter Zeit mehren sich Berichte über sogenannte Magenstumpfkarzinome, die nach einer Latenzzeit von mehr als 10 - 15 Jahren gesehen werden (40, 57).

Auf den pathophysiologischen Erkenntnissen Dragstedts (zit. nach 32) beruhen die neueren organerhaltenden Operationsverfahren. Sie streben eine Ausschaltung der Säurestimulation durch den Nervus vagus an.

Den physiologischen Funktionen des Magens als Sekretionsorgan und muskulärer Motor wird am ehesten die seit 1964 durchgeführte selektive proximale Vagotomie mit form- und funktionsgerechter Pyloroplastik (SPV + PP) nach Holle gerecht (31, 34).

Neben der primär erwünschten Reduktion der vagalen Säurebildung - ihr Erfolg kann am Insulintest beurteilt werden (37, 51) - führt die Denervierung zu verschiedenen anderen funktionellen und morphologischen Veränderungen (4, 6, 35).

So ergaben Messungen der Proteine in der basalen Schleimsekretion nach SPV + PP einen prozentualen Anstieg der Eiweißbestandteile (7). Die Proteinmenge aber läßt Rückschlüsse auf die Schleimquantität zu (11, 29, 38). Sie bildet einen bedeutenden defensiven Faktor gegen die Selbstandauung des Magens. Aufgabe vorliegender Doktorarbeit sollte es daher sein, mit Hilfe der Gelelektrophorese die Veränderungen im Eiweißmuster zu untersuchen.

1.2 Geschichtlicher Überblick

Es gelang bereits früh, die anorganischen Komponenten des Magensafts zu analysieren. Viel schwieriger gestaltete sich die Identifizierung der komplexen organischen Makromoleküle in den Schleimsubstanzen, die noch keineswegs abgeschlossen ist (17).

Glass (19) fand 1949 mit chemischen Methoden drei Hauptkomponenten im menschlichen Magenschleim. Er unterschied Mukoide des sichtbaren Schleims von Mukoproteosen und -proteinen, die im Magensaft gelöst sind.
Pugh (50) untersuchte 1952 erstmals mit der Papierelektrophorese die Proteinanteile im menschlichen Magenschleim. Er gewann insgesamt fünf Fraktionen. Die von Glass definierte Mukoproteose ließ sich in zwei Fraktionen aufteilen.

Henning (24) fand Unterschiede in den Bandenmustern bei verschiedenen Erkrankungen der Magenschleimhaut. Von den vier gewonnenen Fraktionen war die am schnellsten wandernde mit Serumalbumin identisch. Dem Autor fiel erstmals der hohe Albuminanteil beim Magenkarzinom auf, der sich bei späteren Untersuchungen immer bestätigte.

Glass (16) beschäftigte sich in den folgenden Jahren intensiv mit der Auftrennung der Schleimhautproteine

und charakterisierte sie durch die verschiedenen Farbaffinitäten in den Pherogrammen.

1959 wurde durch Gullberg und Olhagen (21) erstmals die störende Proteolyse durch intragastrale Pufferung mit Natriumphosphat gebremst. Es ließen sich bis zu 8 Banden darstellen. Die schnellste wurde als Pepsin identifiziert und fehlte in anaziden Magensäften. Einen weiteren Fortschritt brachte die Einführung neuer Trägermedien anstelle von Papier. Bereits 1959 hatte Gräsbeck (20) Stärkegele zur Auftrennung der Makromoleküle von Speichel und Magensaft verwendet und damit 6 Banden gewonnen.

Ebenfalls mit Stärkegel arbeitete Jeffries (36). Er differenzierte die Fraktionen zusätzlich nach ihren proteolytischen Eigenschaften. Von den 5 Banden war die zweitschnellste bei pH 1,5 und 3,5 eiweißspaltend. Piper (47, 48) erforschte ab 1962 insbesondere den Einfluß der intragastralen Proteolyse auf das Proteinmuster und beschrieb die Änderungen bei verschiedenen Magenkrankheiten. Er verwendete Zelluloseacetat als Trägermedium und pufferte intragastral mit Natriumbikarbonat.

Hirsch-Marie (27) untersuchte 1963 den Magensaft von 75 gesunden Probanden nach intragastraler Borat-Pufferung und gewann bis zu 9 Fraktionen, die mit den elektropho-

retischen Eigenschaften bekannter Proteine verglichen wurden. Die schnellste Bande besaß Pepsin-Eigenschaften; Bande Nr. 3 wanderte wie Serumalbumin. Über die Hälfte der Eiweißmenge war in einer Fraktion konzentriert, die zwischen den Beta- und Gammaglobulinen des Serums wanderte.

Glass (15) veröffentlichte 1967 eine Übersicht über die mit verschiedenen Methoden gefundenen Ergebnisse. Er definierte zwei Hauptgruppen von Makromolekülen: die erste bezeichnete er als "saurer Mukoprotein-Pepsin-Komplex"; dieser wird von den Fundusdrüsen sezerniert und hat einen geringen Kohlehydratanteil. Die zweite Gruppe nannte er "neutrale Mukoproteosen"; sie besitzen einen hohen Anteil an Kohlenhydraten.

Die Entwicklung der Gel-Elektrophorese eröffnete neue Möglichkeiten, geladene Kohlenwasserstoffe in geringen Konzentrationen aufzutrennen. Bardhan (3) beschrieb 1966 eine Methode, um mit Immunelektrophorese auf Acrylamid-Gelen den menschlichen Intrinsic Factor aus dem Magensaft darzustellen. Strauß (55) wies 1977 u.a. mit der Disk-Elektrophorese auf immunologische Interaktionen zwischen α_1-Glykoproteinen des Magensafts und Serum-Antikörpern hin.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß mit den verschiede-

nen elektrophoretischen Methoden viele Proteinanteile des Magensafts zwar dargestellt wurden, Aussagen über deren physiologische Bedeutung jedoch schwierig zu erarbeiten sind. Dies liegt nicht zuletzt an der vielfältigen Herkunft des gewonnenen Sekrets, in dem neben magenspezifischen Schleimsubstanzen auch Serumproteine, duodenaler Reflux und Speichelspuren vorhanden sind und durch keine Versuchsbedingung ausgeschlossen werden konnten.

2. PHYSIOLOGIE DES MAGENSCHLEIMS

2.1 Die Bedeutung der gastralen Proteolyse

Bei Untersuchungen über die Proteine des Magensafts hängen die Ergebnisse wesentlich vom Einfluß eiweißspaltender Enzyme ab. Schon 1959 versuchten Gullberg und Olhagen (21), die Pepsinwirkung mit intragastraler Phosphatpufferung zu blockieren. Das Ausmaß und die Kinetik der Proteolyse wurde meistens an exogen zugeführtem Albumin studiert (8, 47, 56).

Auch bei gepuffertem oder primär anazidem Magensaft muß mit Proteasen gerechnet werden, die über Spuren von duodenalem Reflux in den Magen gelangen. Dies gilt auch, wenn makroskopisch keine gallige Tingierung erkennbar ist (5, 48).

Buchs (8) untersuchte die Wirkung der Pepsine bei verschiedenen Säurekonzentrationen und stellte auch bei pH-Werten um fünf proteolytische Fermente fest.
Maiwald (41) wies kürzlich auf die Bedeutung der dabei anfallenden Peptide für die Inhibition der Gastrinsekretion hin.

2.2 Veränderungen beim peptischen Ulkus

2.2.1 Quantitative Veränderungen

Dragstedt und Owen (zit. n. 4) haben 1943 durch Titrieren der 12-Stunden-Nachtfraktion die Säureunterschiede zwischen Gesunden und Ulkuskranken gemessen. Die Sekretionsanalyse mit Bestimmung der Säureleistung nach Pentagastrin-Stimulation bildet noch heute ein wichtiges Kriterium für die Indikationsstellung einer Vagotomie.

Wesentlich schwieriger waren Aussagen über Veränderungen im Magenschleim von Ulkuskranken zu erhalten. Menge und Qualität der Muzinbestandteile gelten als wesentliche Barrieren gegen die Selbstandauung der Magenwand. Überraschenderweise wurde beim experimentell induzierten Magenulkus von Ratten eine Zunahme der Schleimsekretion beobachtet, und zwar bereits vor dem Auftreten von Ulzerationen (44). Die Ligatur des Pylorus führte zu einem Anstieg der Glykoproteine in den oberflächlichen Schleimhautschichten, während die Zunahme in den glandulären Anteilen gering war.

Camari (9) bestimmte die Konzentration der Mukoproteine in der Residualfraktion und fand sowohl beim Ulcus duodeni als auch beim Magenulkus eine Abnahme. Bei oraler Einnahme von Steroiden, die seit langem als ulzerogen bekannt sind, stieg die Konzentration der Eweiße an.

Auch in vier Fällen von Zollinger-Ellison-Syndrom wurde eine exzessive Schleimproduktion beschrieben (39). Curt (11) beobachtete bei Patienten mit Ulcus duodeni neben einer gesteigerten Schleimproduktion zusätzlich eine erhöhte Viskosität.

2.2.2 Qualitative Veränderungen

Während bei chronischen Gastritiden (14, 24, 48) und beim Magenkarzinom (14, 24, 47) schon früh eine veränderte Zusammensetzung erkennbar wurde, waren die Befunde beim Ulcus duodeni recht uncharakteristisch und zum Teil wegen verschiedener experimenteller Techniken schwierig zu vergleichen.

Henning (24) fand bei Ulkuspatienten oft Proteinmuster wie bei Gesunden; nur in wenigen Fällen unterschieden sie sich durch ein Paraprotein, das im Bereich der Gammaglobuline wanderte.

Faulk (14) untersuchte das Mengenverhältnis Albumine zu Globuline, konnte jedoch beim Ulcus duodeni keine Unterschiede zu Gesunden feststellen. Heiskell (23) wiederum beschrieb eine Verringerung sowohl von Albuminen als auch von Globulinen. Da keine Abpufferung des Magensafts vorgenommen worden war, könnte dieser Befund auch auf Proteolyse beruhen, denn Glass und Ishimori (zit.

nach 17) fanden den gleichen Albuminspiegel wie bei Gesunden vor. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Henning (24) und Faulk (14), ebenfalls nach Abpuffern der Säure. Zwischen den elektrophoretisch trennbaren Proteinfraktionen und der Säureleistung besteht nach Strauß (55) kein Zusammenhang. Das protektiv wirkende Alpha-1-Glykoprotein trat ebenfalls in säureunabhängigen Konzentrationen auf.

Piper (49) untersuchte das Peptidmuster bei verschiedenen Magenbefunden mittels Elektrophorese, Ultrafiltration und Säulenchromatographie, konnte aber für das Ulcus duodeni keine Charakteristika finden.

Taylor (55) verglich die peptische Aktivität von Fundus- und Pylorusdrüsen. Er wies bei Ulkuspatienten gehäuft Proteasen nach, die bei einem pH um 7 maximal wirkten, während bei Gesunden meist nur zwei Pepsine mit einem Maximum bei 1,7 und 2,8 gefunden wurden.

Die nächsten zwei Autoren fanden im Magensaft von Patienten mit Ulkusleiden spezifische chemische Merkmale. Schrager (52) bestimmte den Quotienten zwischen Hexosaminen und sulfatierten Molekülen. Dieser war bei Gesunden ziemlich konstant, bei Ulkuskranken durch eine starke Abnahme der sulfathaltigen Kohlenwasserstoffe jedoch signifikant vergrößert. Donaldson (12, 13) analysierte

die zucker- und stickstoffhaltigen Mukopolysaccharide. Dabei ließ sich sehr häufig eine verringerte Konzentration an Sialinsäure nachweisen. Unter Berücksichtigung von insgesamt 22 chemischen Kriterien gelang es ihm mit einer Trefferquote von über 90 %, die Ulkusdiagnose bei sogenannten Dyspepsie-Patienten zu stellen.

2.3 Der duodeno-gastrale Reflux

Seit langem ist bekannt, daß Gallensäuren eine wesentliche Rolle in der Pathogenese der akuten Pankreatitis spielen. In letzter Zeit werden diese auch für das Magengeschwür verantwortlich gemacht. Als auslösender Mechanismus wird eine Störung der Mukosebarriere diskutiert. Trenning und Smith (zit. nach 22) konnten mit verschiedenen Methoden nachweisen, daß es dadurch zur Rückresorption von Protonen in die Schleimhaut kommt. Dies wiederum setzt Histamin und Gastrin frei.

Für das Ulcus duodeni scheint der Gallereflux keine Bedeutung zu haben, da Magengesunde und Patienten gleich hohe Refluxhäufigkeiten aufweisen (54).

4. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

4.1 Untersuchungsgut

Es wurden die Residual- und Basalsekrete von insgesamt 63 Patienten bzw. Probanden untersucht. Die Diagnose "Ulcus duodeni" war röntgenologisch, endoskopisch und histologisch gesichert worden.

Zur präoperativen Diagnostik gehörte auch eine Analyse der Säuresekretion vor und nach Pentagastrinstimulation. Die untersuchten Patienten erhielten keine magenwirsame Medikamente.

Alle ausgewerteten postoperativen Fälle waren nach den Kriterien von Ross und Kay (51) insulinnegativ. Die Vagotomie war vor durchschnittlich 3,1 Jahren durchgeführt worden. Die Vergleichspopulation bestand aus gesunden Probanden ohne Magenbeschwerden und mit leerer Ulkusanamnese.

Aufteilung des Patienten- und Probandenguts:

	total	männlich	weibl.	Durchschn.-Alter
Gesunde	11	6	5	38
Ulkuskranke	23	19	4	34
Operierte	29	26	3	41

4.2 Material und Geräte

Magensaft-Residualsekret, extragastral gepuffert

Magensaft-Basalsekret, intragastral gepuffert

Natriumbikarbonatlösung, 5 %ig

Phenolphthalein

Sarpettenspitzen mit Glaswolle

Einmal-Konzentratoren Minicon B 15 der Firma Amicon

HCL 0,1 n und 1,0 n

Glycerin

doppelläufige Magensonden

Turbomixer

Elektrophorese-Doppelkammer mit 8 Glasröhrchen

Netzgerät

Entfärbevorrichtung

Densitometer der Firma Vernon

Tris (Trishydroxyäthylaminomethan) der Firma Serva

Temed (Tetramethyläthylendiamin) der Firma Serva

Cyanogum 41 der Firma Merck

Ammoniumperoxodisulfat der Firma Merck

Coomassie G 250 der Firma Serva

TCA (Trichloressigsäure)

Essigsäure, 7 %ig

Glycin

4.3 Methodik

4.3.1 Probenentnahme

Das Untersuchungsmaterial wurde nach einer Nahrungskarenz von mindestens 12 Stunden morgens entnommen. Die erste Magensaftprobe von ca. 10 ml (Residualsekret) kam in einen Kolben mit 10 ml eisgekühlter Pufferlösung und Phenolphthalein. Mittels Indikatorfarbe (rot über pH 8) wurde sichergestellt, daß der pH über 8 blieb.
Da das Residualsekret über Stunden den Magenfermenten ausgesetzt gewesen war, und der Unterschied zu den frisch sezernierten Basalsekreten dargestellt werden sollte, war hier nur eine extragastrale Pufferung angezeigt.

In den folgenden 15 Minuten wurde der Mageninhalt vollständig abgesaugt und verworfen. Über den zweiten Kanal der Sonde wurden 20 ml der Pufferlösung eingebracht. Das Gemisch aus Puffer und frisch sezerniertem Basalsekret wurde abgesaugt und unter Kontrolle des pH gekühlt. Es folgte eine kurze Bearbeitung mit dem Mixer, um das schleimige Material zu homogenisieren. Größere Partikel wurden mit einem Filter aus geschichteter Glaswolle zurückgehalten. Das Filtrat kam dann in die vorgekühlten Konzentratoren.

Bei einer vierstündigen Einengung war die Proteinkonzentration unabhängig von der Ausgangsdichte so hoch,

daß in 20 µl Probe das Eiweißmuster am besten dargestellt werden konnte. Bis zur Verarbeitung wurde das Material bei -20 C aufbewahrt.

Die Auftrennung der Schleimproteine erfolgte mit der Gelelektrophorese in der vereinfachten Anordnung nach Hjérten (28). Sie trennt in einem kontinuierlichen Medium, verzichtet also auf ein eigenes Sammelgel und benötigt nur einen Puffer. Als Trägersubstanz für die Elektrophorese diente ein Polyacrylamidgel von 7,5 % Acrylamidgehalt. Zu Vergleichszwecken wurden auch großporigere Gele mit 6 % und 3,75 % verwendet.

4.3.2 Herstellung der Gele nach Maurer (43)

Als Ausgangsmaterial für die Gele wurden drei Lösungen mit folgender Zusammensetzung hergestellt:

Lösung 1

48 ml HCL, 1,On
36,6 g Tris
0,23 ml Temed
Aqua dest. auf 100 ml Lösung

Lösung 2

30,8 g Cyanogum in 100 ml wäßriger Lösung

Lösung 3

140 mg Ammoniumperoxodisulfat in 100 ml wäßriger Lösung

Für einen Lauf wurden folgende Mengen bei Zimmertemperatur vorsichtig gemischt. Dabei ist die Verwirbelung mit Luftblasen zu vermeiden, da diese die Polymerisation stören:

Konzentration	7,5 %	6,0 %	3,75 %
Lösung 1 (ml)	4	4	4
Lösung 2 "	8	6	4
Lösung 3 "	16	16	16
Aqua dest."	4	4	4
Temed (µl)	-	10	50

Die Glasröhrchen waren zuvor einseitig mit Parafilm verschlossen und in der Lochplatte der Kammer fixiert worden. Dann wurden sie bis 3 cm unter den oberen Rand mit dem Gelansatz gefüllt. Auf jede Flüssigkeitssäule kamen einige Tropfen Wasser, um die Bildung störender Minisci zu verhindern. Die Polymerisation, erkennbar an der Opaleszenz des Gels, erfolgte bei Tageslicht und Raumtemperatur in 30 Minuten.

4.3.3 Durchführung der Elektrophorese

Die beiden Elektrophoresekammern wurden mit Pufferlösung gefüllt. Sie enthält in 1000 ml wäßriger Lösung 60 mg Tris und 288 mg Glycin.

Auf die Grenzfläche zwischen Gel und Puffer wurde mit einer Pasteur-Pipette vorsichtig aufgetragen:

20 µl aufgetautes Sekretkonzentrat
30 µl Glycerin
wenige Tropfen einer 0,1 n Salzsäure bis zum Farbumschlag von rot nach farblos
Beim Farbumschlag liegt ein pH um 8 vor und damit die gleiche Protonenzahl wie im Gel, was für eine gute Trennung nötig ist (42).

Während der Elektrophorese floß ein Gleichstrom von max. 3 mA pro Röhrchen. Um eine Überwärmung zu verhindern, wurde die Apparatur in den Kühlschrank gestellt. Auf eine aufwendigere Konvektionskühlung mit Umwälzung des Puffers konnte dadurch verzichtet werden.

Für die ersten zehn Minuten wurde eine Stromstärke von 2,5 mA pro Gel gewählt. In den nächsten drei Stunden betrug sie bei vorgegebener konstanter Spannung anfangs 3 mA und fiel bis zum Schluß auf unter 2 mA ab. Der Stand der Trennung war an der roten Leibande zu verfol-

gen. In drei Stunden war diese 1,5 cm vor dem unteren Gelende angelangt.

4.3.4 Weiterbehandlung der Gele

Zur anschließenden Färbung mußten die Gele aus ihren Röhrchen entfernt werden. Dies geschah durch Injektion eines Glycerin-Wasser-Gemisches in die Grenzfläche zwischen Gel und Glas.

Für das Färbebad wurde eine 1 %ige wäßrige Lösung von Coomassie G 250 angesetzt. Die gebrauchsfertige Lösung bestand aus 40 ml dieses Ansatzes und 760 ml 12,5 %iger Trichloressigsäure. Gefärbt wurden die Gelzylinder in Reagenzgläsern. Nach 30 Minuten zeichneten sich die ersten Banden ab, nach 12 Stunden war der Vorgang abgeschlossen. Die Entfärbung in 7 %iger Essigsäure dauerte zwei Tage, wobei das Bad einmal zu erneuern war. Zur Aufbewahrung gelangten die Gele in schlanke Glasröhrchen mit 7 %iger Essigsäure, die mit Parafilm verschlossen wurden.

4.3.5 Auswertung

Bereits der bloße Aspekt der Banden ließ gute Vergleichsmöglichkeiten zu. Zur genauen Auswertung diente ein Densitometer mit Schreiber. Dabei passierten die Gele in

den Röhrchen mit konstanter Geschwindigkeit ein monochromatisches paralleles Lichtbündel. Die Absorption wurde mit einem Schreiber aufgezeichnet.

5. ERGEBNISSE

5.1 Anzahl der Fraktionen

Von jedem Patienten wurde die Residualfraktion und die Basalfraktion untersucht. Es ließen sich mit der beschriebenen Methode in allen Fällen Eiweißbanden darstellen. Die Anzahl der eindeutig erkennbaren Banden betrug durchschnittlich:

	Residualfraktion	Basalfraktion
ohne Magensymptome	9,2	11,0
Ulcus duodeni	9,7	12,2
nach SpV + PP	11,1	12,2

5.2 Bild der Pherogramme

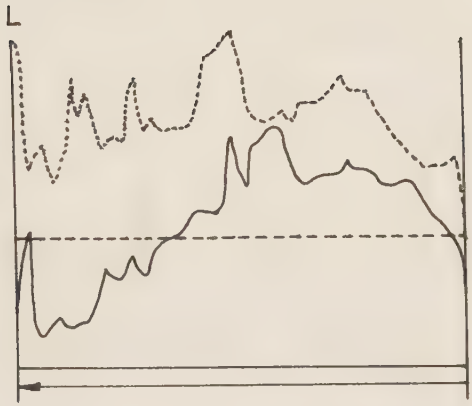
Die folgenden Abbildungen zeigen Paare von Extinktionskurven (jeweils Residual- und Basalsekret eines Individuums).

..... Basalsekretion

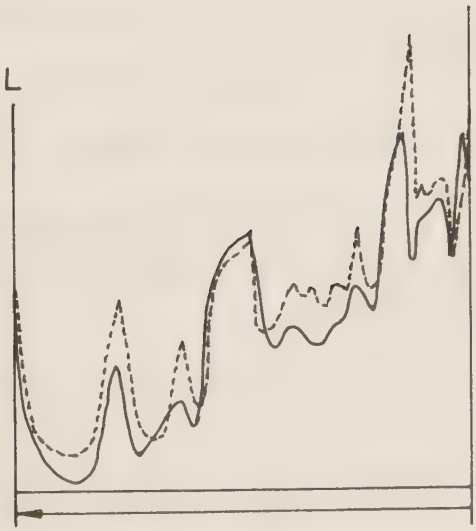
———— Nachsekretion

L = Leitbande, gefärbt mit Phenolphthalein

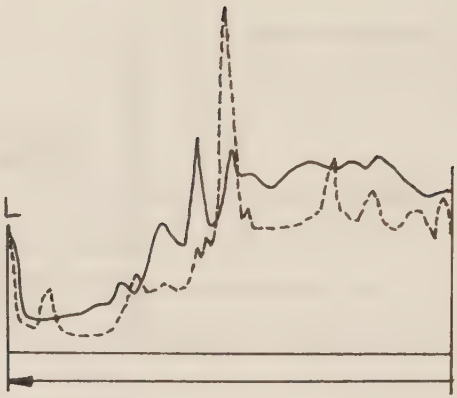
1. Ulcus duodeni



2. nach SPV + PP



3. ohne
   Magensymptome



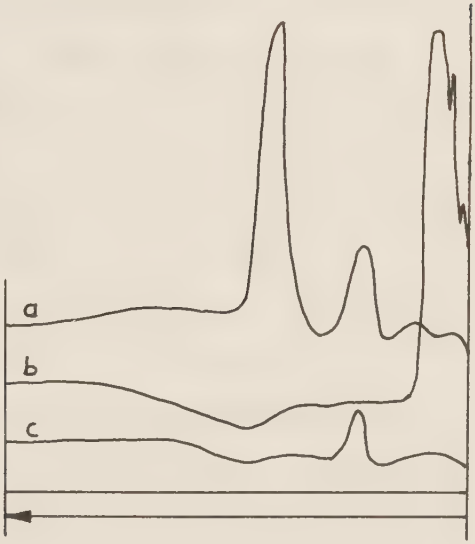
Die Pherogramme der Magensäfte, die zu einer der drei obigen Gruppen gehörten, waren untereinander nicht identisch. Somit war auch eine spezifische Zuordnung von Bandenmuster und Magendiagnose nicht möglich (Begründung in 6.2.1).

5.3 Identifizierung der Banden

Durch Vergleiche mit den Pherogrammen bekannter Proteine ließen sich Hinweise auf die Identität der Banden erarbeiten:

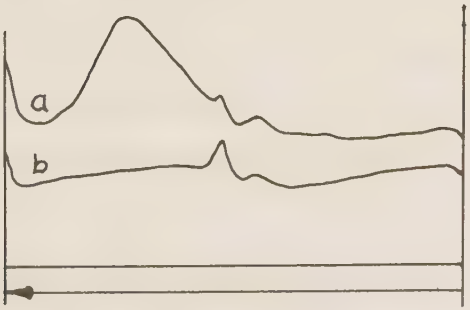
1. Pherogramme isolierter Fraktionen aus Humanserum

a = Albumin
b = Gammaglobulin
c = Transferrin

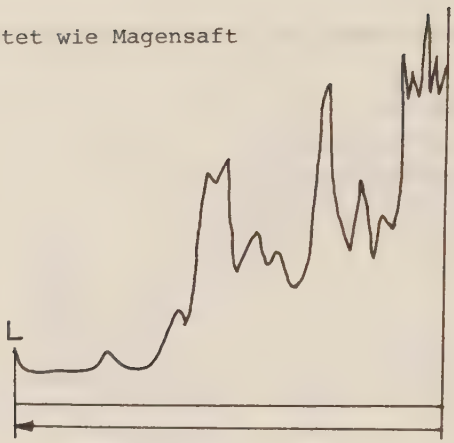


2. Pherogramme isolierter Magensaftproteine

a = Pepsinogen
b = Pepsin



3. Serum, aufgearbeitet wie Magensaft



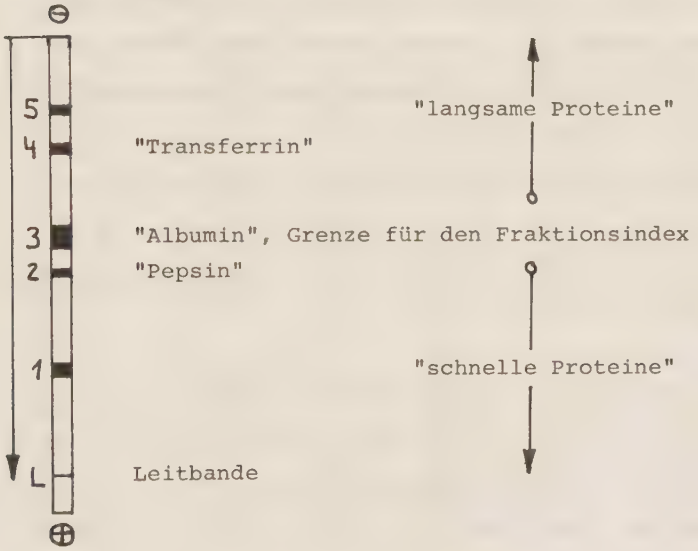
Ein Vergleich mit aufgetrenntem Humanserum zeigt, daß hier im ersten Drittel der Laufstrecke kaum Proteine wandern, während dieser Gelabschnitt bei den Magensäften mehrere Banden aufweist. Hier sammeln sich auch die meisten Anteile des nicht homogenen käuflichen "Pepsinogens" an.

In fast allen Gelen mit aufgetrenntem Magensaft dominierte als stärkste und konstanteste Bande eine Fraktion in der Mitte der Laufstrecke (Bande Nr. 3). Sie wanderte mit der Geschwindigkeit von Humanalbumin. Proteine, die vor dieser wanderten, werden im folgenden als "schnelle", solche dahinter als "langsame" Proteine bezeichnet.

Es ließen sich noch 4 Banden mit großer Konstanz auffinden. Fraktion Nr. 4 stimmte mit Serumtransferrin in ihrer

Laufgeschwindigkeit überein. Fraktion Nr. 2 hatte die Geschwindigkeit von isoliertem Pepsin. Die Abgrenzung der Banden 4 und 3 war manchmal wegen der geringen Wegdifferenz und der Intensität von Nr. 3 schwierig.

Das folgende schematisierte Gel zeigt die gemittelten Wanderungsstrecken dieser 5 Hauptbanden in Originalproportionen (Maßstab 1 : 2).



5.4 Vergleich: Residualfraktion-Basalfraktion

In allen drei Populationen wies die Basalfraktion mehr Banden auf als die Residualfraktion. Der Unterschied war mit durchschnittlich 2,5 Banden bei den Ulkussäften am größten (vgl. Tab. zu 5.1).

Auch im Aspekt unterschieden sich die intragastral gepufferten Basalsekrete von den Residualsekreten, die über Stunden den Magenfermenten ausgesetzt waren: Im Basalsekret waren die Banden schmaler und kräftiger.

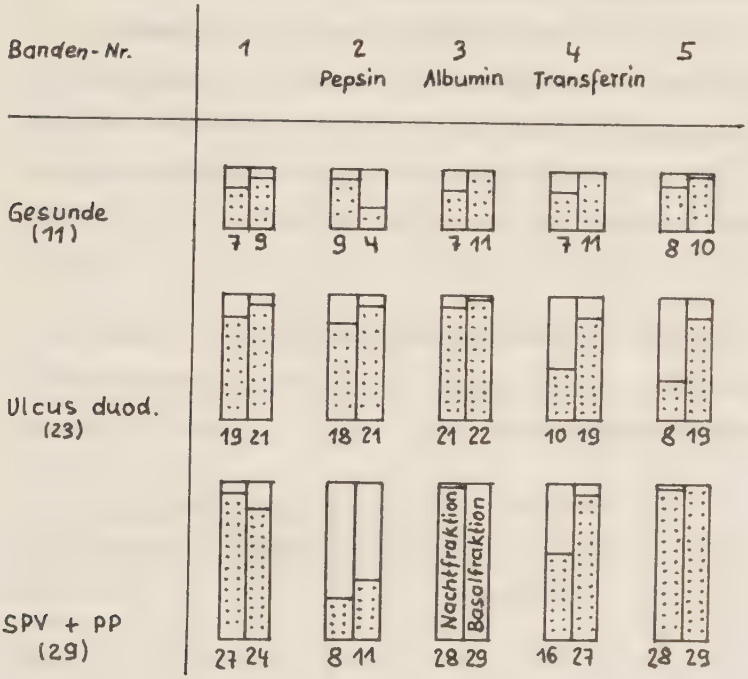
Im Residualsekret fiel ein relativ konstanter Farbstoffschleier zwischen den Banden auf, welche auch dadurch weniger kontrastierten. Diese Unterschiede zwischen den zwei jeweiligen Fraktionen waren vom Säuregrad des Magensafts abhängig. Sie fanden sich am deutlichsten bei Ulkuspatienten mit ihrer typischen hohen Säuresekretion. Vagotomierte Patienten dagegen zeigten recht ähnliche Kurvenpaare. Magengesunde wiesen diese Differenzen nur bei niedrigem pH auf. In vier Fällen mit höherem pH ähnelten sie sich stark, entsprechend den Beobachtungen nach SPV.

Im Residualsekret von Ulkuspatienten fehlten in mehr als der Hälfte der Fälle die langsamen Fraktionen 4 (13 von 23), und 5 (15 von 23). Sie erschienen jedoch wieder in den jeweiligen Basalfraktionen. Bei Gesunden und nach SPV waren sie meistens auch im Residualsekret aufzufinden.

Die Bande Nr. 2 mit der Wanderungsgeschwindigkeit von Pepsin fand sich selten nach SPV, aber sehr häufig bei den zwei anderen Gruppen. Sie nimmt eine Ausnahmestel-

lung ein, da sie bei Gesunden im Residualsekret häufiger als im Basalsekret auftritt (siehe Diskussion 6.5).

Das folgende Diagramm zeigt, wie oft die fünf Hauptbanden jeweils auftraten:



5.5 Der Fraktionsindex

Bei der Auswertung fiel auf, daß schnelle und langsame Proteine in Abhängigkeit von der Magendiagnose verschieden häufig auftreten. Dies läßt sich am besten durch die Bildung eines Fraktionsindex darstellen (siehe Tabelle). Er gibt das Verhältnis zwischen der Bandenzahl in der vorderen und in der hinteren Laufstrecke wieder. Die Grenze bildet die fast immer vorhandene Bande Nr. 3. Im Magensaft von Ulkuspatienten ist dieses Verhältnis auffällig zu Gunsten der schnellen Eiweiße verschoben.

Nach SPV wird der Fraktionsindex kleiner, weil dann mehr langsame Proteine auftreten, bei gleichzeitiger Abnahme der schnell wandernden.

		schnelle Banden	langsame Banden	Fraktionsindex
Gesunde	Residual	4,4	3,8	1,17
	Basal	3,8	6,2	0,61
Ulcus d.	Residual	5,6	3,1	1,82
	Basal	7,2	4,0	1,77
SPV + PP	Residual	4,4	5,7	0,78
	Basal	4,2	7,0	0,60

Fraktionsindex: Quotient aus der Zahl der schnell wandernden und der Zahl der langsam wandernden Proteine.

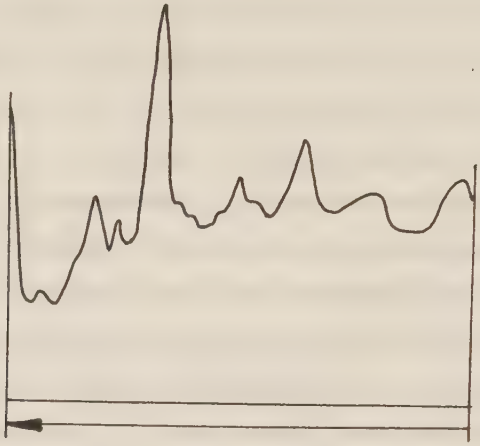
5.6 Untersuchungen mit verschiedenen Gelen

Neben dem für die beschriebenen Ergebnisse verwendeten Gel von 7,5 % Acrylamidgehalt wurden für Vergleichszwekke auch großporige Gele benützt. Sie hatten einen PAA-Anteil von 6,0 % und 3,75 %. Letzteres Gel eignete sich zwar für die Trennung von Serumproteinen, nicht jedoch für Magensäfte. Gele mit 6,0 % lieferten gute Bandenmuster. Beim Vergleich mit dem Standardgel fiel eine größere Wanderungsstrecke der langsamen Eiweiße auf. Die erhoffte bessere Trennung mit Gewinn zusätzlicher Fraktionen war damit jedoch nicht zu erreichen.

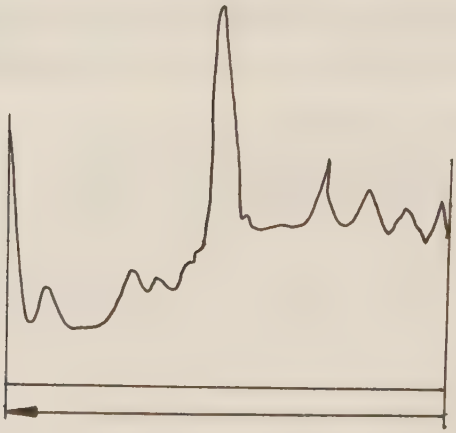
Andererseits stellten sich die schnellen Proteine auf der zugehörigen verkürzten Laufstrecke weniger deutlich dar. Dieser Bereich war aber bei den Ulkus-Magensäften besonders informativ.

Vergleich der Pherogramme von Gelen mit verschiedener Porengröße:

Material: Basalsekretion eines Magengesunden



Gel mit 6,0 % PAA



Gel mit 7,5 % PAA

5.7. Einfluß von Cimetidine auf die Bandenmuster

Es wurde der Magensaft von zwei Patienten untersucht. Die Pherogramme unterschieden sich grundlegend von denen bei Ulcus duodeni. Auch der extrem niedrige Fraktionsindex - er lag bei allen Proben unter 0,5 - zeigte den Unterschied zum unbehandelten Ulkus. Die Bande Nr. 2 erschien nur in einer Nachfraktion, was die Ähnlichkeit mit dem Proteinmuster nach SPV unterstreicht (vgl. 6.2.5).

6. DISKUSSION

6.1. Diskussion der Methodik

1. Entnahme der Proben

Um das urprüngliche Eiweißmuster zu untersuchen, ist eine möglichst frühzeitige Ausschaltung der Proteolyse nötig. Am wirkungsvollsten wird dies durch intragastrale Pufferung erreicht. Sie ist besonders wichtig beim peptischen Ulkus und beim Gesunden. Extragastrale Pufferung, wie sie bei Verwendung von Entnahmegeräten (Gastrovac) nötig ist, bedingt erhebliche Veränderungen (55).

2. Aufarbeitung des Materials

Die beschriebene Aufarbeitung veränderte die elektrophoretischen Eigenschaften der Proteine nur minimal. Dies wurde insbesonders durch das neue Einengungsverfahren bei gleichbleibender Temperatur von 4° C möglich. Zur Kontrolle wurde eine Serumprobe dargestellt, die einmal unmittelbar getrennt und dann der gleichen Aufarbeitung wie der Magensaft unterworfen wurde. Die beiden Pherogramme stimmten in den wesentlichen Kriterien überein.

In einem Fall wurde der Magensaft eines gesunden Probanden nach sechs Monaten erneut abgenommen und aufgetrennt. Die Pherogramme glichen sich in dem Auftreten der meisten

5.7. Einfluß von Cimetidine auf die Bandenmuster

Es wurde der Magensaft von zwei Patienten untersucht. Die Pherogramme unterschieden sich grundlegend von denen bei Ulcus duodeni. Auch der extrem niedrige Fraktionsindex - er lag bei allen Proben unter 0,5 - zeigte den Unterschied zum unbehandelten Ulkus. Die Bande Nr. 2 erschien nur in einer Nachfraktion, was die Ähnlichkeit mit dem Proteinmuster nach SPV unterstreicht (vgl. 6.2.5).

Einzelproteinen genügten wenige Nanogramm, um eine Bande zu erhalten. Ein Färbeversuch mit "Stains all" der Firma Serva, welches die gleichzeitige differenzierende Färbung von Proteinen und Polysacchariden ermöglichen soll, lieferte keine Farbbanden bei Proteinmengen, die mit Coomassie-Blau Banden produzierten. Dies galt auch für Amidoschwarz sowie Färbeversuche mit Alcainblau zur Darstellung saurer Glykoproteine.

6.2 Diskussion der Ergebnisse

6.2.1 Streuung der Pherogramme

Mit der beschriebenen Methode ließen sich für jedes Magensekret Banden darstellen. Die Muster unterliegen großen interindividuellen Streuungen innerhalb einer Gruppe, wie sie schon bei den weitaus unschärferen elektrophoretischen Auftrennungen auf Papier und Stärkegel beschrieben worden waren (24). Selbst bei der Auftrennung der viel konstanteren Serumproteine mit der Gelelektrophorese mußten drei verschiedene, genetisch fixierte Typen unterschieden werden (1).

Die Streuungen im Magensaft lassen sich durch die vielfältigen Einflüsse erklären, die auf das Magenlumen einwirken. Dazu gehören Spuren von makroskopisch nicht erkennbarem Reflux, verschluckte Speichelproteine,

Mikroblutungen (14), und die Verschiedenheit der Drüsen in der Magenschleimhaut, die zur Gesamtheit des Sekrets beitragen. So fand Glass (15) im Bereich von Kardia und Fundus ein anderes Proteinmuster als in den aboralen Magenabschnitten. Schließlich ist der Mageninhalt weit weniger homöostatischen Regulationsmechanismen unterworfen als z.B. Blut und Liquor.

6.2.2 Bandenmuster und Magendiagnose

1. Ulcus duodeni:

Bei dieser Population streuten die Befunde am weitesten, besonders in den Residualsekreten. Die relativ unscharfen Banden ragten aus einem ziemlich dichten Blauschleier. Dies erklärt sich aus der gesteigerten Proteolyse. Die Proteinfragmente mit uneinheitlicher Wanderungsgeschwindigkeit siedeln sich diffus zwischen den Banden an. Bereits Piper (48) wies auf die Unvollständigkeit der Pepsinhemmung auch bei intragastraler Abpufferung hin, da die Proteolyse schon im Lumen der Drüsen für kurze Zeit möglich ist und damit Spaltprodukte anfallen.

2. Nach SPV + PP:

Die Gele nach Vagotomie weisen bereits beim ersten

Aspekt starke Unterschiede zu den vorher beschriebenen auf. Hier heben sich die dichten, schmalen Banden viel deutlicher vom nur wenig blau tingierten Hintergrund ab. Dies gilt sogar für die meisten Residualsekrete. Bei wenigen Säften war eine geringe restliche Säureproduktion vorhanden. Ihre Pherogramme wiesen in geringerer Ausprägung Charakteristika auf, wie sie bei den Ulkussekreten beschrieben wurden.

6.2.3 Unterschiede zwischen Residual- und Basalsekret

Dieser Vergleich läßt gut den Einfluß der bei saurem pH wirksamen Proteasen erkennen. Bei Patienten mit niedrigem pH waren die Unterschiede erwartungsgemäß am größten (vgl. Abb. zu 5.2). Die durchschnittliche Bandenzahl war in den Basalsekreten höher als in der Nachtfraktion (vgl. Tab. zu 5.1).

Bei Gesunden verschiebt sich im frisch gepufferten Basalsekret die Bandendichte deutlich zu den langsameren Proteinen (Fraktionsindex fällt von 1,17 auf 0,61), da nach Abpuffern die Zahl der kleineren Proteine verringert wird. Nach Vagotomie fehlt die Pepsinwirkung weitgehend, weshalb die Unterschiede hier am geringsten ausfallen. Bei Patienten mit ulzerierter Duodenalschleimhaut treten völlig andere Befunde auf: Trotz sofortiger intragastraler Abpufferung bleibt die im Residualsekret

beobachtete starke Verschiebung zu den schnellen Fraktionen bestehen, der Fraktionsindex bleibt sehr hoch (Reduktion von 1,82 auf 1,77). Diesen besonderen Verhältnissen beim Duodenalulkus könnten folgende Ursachen zugrunde liegen:

1. Die erhöhte Säuresekretion führt bereits im Lumen der Drüsen zu erheblicher Spaltung der Schleimproteine, die auch durch intragastrale Pufferung der Basalsekretion nicht gestoppt werden kann.

2. Bei Ulkuspatienten ist die Schleimsekretion verändert. Dabei wäre zu untersuchen, ob primär eine veränderte Schleimproduktion vorliegt, die durch Verringerung der defensiven ersten Komponente im Sinne Hollanders (29) zu einem verringerten Schleimhautschutz führt, oder ob die Veränderung als Reaktion auf eine erhöhte Aggressivität der Sekrete aus den Haupt und Belegzellen aufzufassen ist (10, 44).

Die erste These könnte näher untersucht werden, indem bei Magengesunden mit Pentagastrin maximal stimuliert wird, um eine ulkusähnliche Säureproduktion zu erzielen. Es müßte dann zu einer Erhöhung des Fraktionsindex kommen. Für die erste Erklärung spricht auch die Beobachtung, daß in zwei Fällen der Fraktionsindex unter Therapie mit Cimetidine bei nur 0,5 lag.

6.2.4 Vergleich der Basalsekrete von Operierten und Gesunden

Bei der Gegenüberstellung der Ergebnisse fallen zwei Gemeinsamkeiten auf:

1. Der Fraktionsindex ist mit 0,61 bzw. 0,60 fast identisch (vgl. Tab. zu 5.5)
2. Die fünf Hauptbanden treten in beiden Gruppen fast gleich häufig auf (vgl. Diagramm zu 5.4):

Bande Nr.	Gesunde	nach SPV + PP
1	9 von 11	24 von 29
2 ("Pepsin")	4 " "	11 " "
3 ("Albumin")	11 " "	29 " "
4 ("Transferrin")	11 " "	27 " "
5	11 " "	28 " "

Diese beiden Vergleiche lassen eine hohe Übereinstimmung in der Zusammensetzung des unmittelbar sezernierten Schleims erkennen. Die großen Unterschiede in den Residualsekreten dürften aus der bei Gesunden vorhandenen Proteolyse resultieren.

Auch hier wäre wieder zu klären, wie weit die SPV über die reduzierte Säureproduktion oder primär über eine veränderte Schleimproduktion zur Normalisierung des

Proteinmusters geführt hat. Morphologische Untersuchungen nach SPV + PP (35) ergaben eine Verdünnung der Fundusschleimhaut auf Kosten der Belegzelldichte; an den schleimproduzierenden Nebenzellen waren keine signifikanten Veränderungen erfaßbar. Der Einfluß der Säuresekretion könnte durch Vergleich der postoperativen Proteinmuster mit denen nach medikamentöser Säurereduktion untersucht werden.

6.2.5 Das besondere Verhalten der Bande mit Pepsin-Mobilität

Sie zeigt ein zu den übrigen Banden konträres Verhalten. Bei steigender Acidität, insbesondere bei Ulkuspatienten, taucht sie häufiger auf (vgl. Diagramm zu 5.4). Im Nachtsekret von Gesunden ist sie doppelt so oft vorhanden als im Basalsekret. Dies dürfte auf den Syntheseweg über die Vorstufe Pepsinogen zurückzuführen sein, da dieser säureabhängig ist.

Bei den Ulkuspatienten war sie auch im Basalsekret in 21 von 23 Fällen vorhanden. Das Pepsin liegt also hier entweder sehr früh - noch in den Magendrüsen - in aktiver Form vor, oder es wird trotz Pufferung aus den Vorstufen abgespalten.

Nach der SPV war eine Bande mit Pepsinmotilität in der

gleichen Frequenz wie bei Gesunden anzutreffen. Dieser Befund läßt sich noch nicht aus den bisherigen Angeboten über die Pepsinbildung nach SPV erklären (6).

6.2.6 Einordnung der Ergebnisse in die Befunde von Pfister (7) und Hinke (26)

Diese Untersuchung der Schleimproteine nach SPV + PP schließt an zwei vorhergegangene Arbeiten an, welche mit anderen Methoden die Vergleiche zwischen Prä- und postoperativen Sekreten durchführten. Da keine quantitative Untersuchung vorgenommen wurde, können die Ergebnisse von Pfister nicht direkt bestätigt werden. Die Beobachtungen beim Einengen der Magensäfte mit den Minicon B 15 Konzentratoren deuten auf eine erhöhte Proteinkonzentration nach SPV.

Die von Hinke (26) festgestellte Abnahme der immunologisch nachweisbaren Proteine mit steigender Säureleistung dürfte auf proteolytische Veränderungen der Eiweiße zurückzuführen sein. Es treten dann mehr schnell wandernde Moleküle auf, wie der Fraktionsindex zeigt.

Dieser Fraktionsindex kann für die Beurteilung der Schleimqualität einen gut vergleichbaren Parameter liefern.

Er eignet sich auch, um den Einfluß von Medikamenten auf den Magenschleim quantitativ zu beschreiben und damit weitere Einblicke in die Pathogenese des Ulkusleidens zu gewinnen. Andrerseits läßt sich der Fraktionsindex ebenso zum Studium der Wirkungsweise von Ulkusheilmitteln verwenden.

7. ZUSAMMENFASSUNG

Es wurden die Residual- und Basalsekrete von 23 Patienten mit unbehandeltem Ulcus duodeni, 29 Personen nach SPV und PP nach Holle und 11 Kontrollpersonen auf ihre Eiweißbestandteile untersucht.

Die Darstellung der Proteine erfolgte nach intragastraler Pufferung, mechanischer Homogenisation und einem schonenden Verfahren zur Anreicherung. Für die Auftrennung diente die Polyacrylamidgel-Elektrophorese. Die Banden wurden mit Coomassie-Blau gefärbt.

Mit diesem Verfahren war es möglich, aus allen Magensäften Proteinbanden zu gewinnen. Ihre durchschnittliche Zahl betrug bei:

Gesunden	9,2 / 11,0	(Residualsekret/Basalsekret)
Ulcus duodeni	9,7 / 12,2	"
SPV + PP	11,1 / 12,2	"

Der Fraktionsindex (Verhältniszahl zwischen schnell- und langsam wandernden Proteinen) ist nach SPV + PP mit 0,78/0,60 wesentlich geringer als bei Ulkuspatienten mit 1,82/1,77, was als Auftreten von kleineren Schleimmolekülen beim peptischen Ulkus interpretiert wurde.

Zwischen der Residual- und Basalfraktion traten intraindividuell Unterschiede auf. Sie waren am größten bei Hyperacidität und minimal nach Vagotomie.

In den Pherogrammen ließen sich 5 Hauptbanden nachweisen, die mit hoher Konstanz auftraten. Drei von ihnen hatten die Wanderungsgeschwindigkeit von Albumin, Transferrin und Pepsin. Albumin fehlte bei 4 von 11 Gesunden, während es in beiden anderen Gruppen fast immer vorhanden war. Transferrin stellte sich in allen Gruppen in der Basalfraktion dar, fehlte aber selbst nach Vagotomie in 13 von 29 Residualsekreten. Die Pepsinbande war sowohl im Basalsekret (21 von 23) als auch im Residualsekret (18 von 23) von Ulkuspatienten anzutreffen. Bei Gesunden (4 von 11) und nach SPV (11 von 29) kam sie im Basalsekret wesentlich seltener vor.

In der Diskussion wurde die Gelelektrophorese mit der Trennung auf herkömmlichen Medien verglichen. Für die Unterschiede zwischen Ulkuspatienten und Vagotomierten wurden mögliche physiologische Mechanismen diskutiert. Ein direkter Vergleich mit Arbeiten anderer Autoren ist nicht möglich, da die beschriebene Methode zum ersten Mal für die Untersuchung von Magenschleim-Proteinen angewandt wurde.

8. LITERATURVERZEICHNIS

1) ABRAHAM K., K. SCHÜTT, J. MÜLLER, H. HOFFMEISTER: Kontinuierliche Polyacrylamid-Elektrophorese. I. Unters. an Normalseren. Z. Klin. Chem. u. klin. Bioch. 8 (1970) 92-98

2) ALLEN A. D. SNARY: The structure and function of gastic mucus. Gut 13 (1972) 666

3) BARDHAN K. D. et al.: Simplified technique of immuno-electrophoretic assay of human intrinsic factor on acrylamide gel. Gut 7, (1966) 566-568

4) BAUER H., S. ANDERSSON, F. OKUKUBO, F. KAHN, G. SCHMIDT, F. HOLLE: Die nicht-resezierende Chirurgie des Gastro-Duodenal-Ulkus. Münch. med. Wschr. 11-(1976) 767-775

5) BOLKOVÁ A., E. PALUSKA: Immunochemisches Studium der Eiweißstoffe des Magensaftes beim Menschen. Zeitschr. Immunitätsf. 130 (1966) 444 - 452

6) BRÜCKNER W.L.: The effect of SPV and pyloroplasty on pepsin secretion in man. In: Vagotomy, latest Advances, Hrsg. von HOLLE, F., ANDERSSON, S., p. 87. Springer, Berlin, Heidelberg, New York 1974

7) BRÜCKNER W. L., PFISTER U. v., F. HOLLE: Mucus Secretion after highly selective vagatomy and pyloroplasty. Br. J. Med. 63 (1976) 154

8) BUCHS S.: Das Problem der Eiweißspaltung im Magen nach der Entdeckung der neuen Pepsine. Dtsch. Med. Wschr. 96 (1971) 511

9) CAMARI E., L. ZACCHAROTTI, D. D'ALONZO: Study of the Concentration of Mucoproteins in the Gastric Juice from Healthy Subjects and Gastroduodenal Patients before and after Treatment with a Gastro-Protective Drug, Zolimidine. Arzneim.-Forsch. 22 (1972) 768-772

10) CURT J. R. N., R. PRINGLE: Viscosity of gastric mucus in duodenal ulceration. Gut 10 (1969) 931-934

11) DEMLING, L.: Pathophysiologie und Pathogenese, in: Klinische Gastroenterologie. Hrsg. v. L. Demling. Band I., G. Thieme Verlag, Stuttgart 1973

12) DONALDSON, J. D. et al.: The study of the gastric mucopolysaccharids of patients with duodenal ulceration and x-ray-negative dyspepsia by discriminant function analysis. Gut 17 (1976) 401-402

13) DONALDSON, J. D., K. D. MAC RAE, H. W. RODGERS: Abnormities of Mucopolysaccharids in Duodenal Ulceration. Proc. roy. Soc. Med. 67 (1974) 11 - 12

14) FAULK, W. D., J. A. RIDER, J. I. SWADER: Proteins in gastric juice: A study of fifty cases. J. Lab. Clin. Med. 77 (1971) 228 - 238

15) GLASS, G.B.J.: Current status of the "glandular mucoprotein" and "mucoproteose" fractions of the gastric mucin: A review of 15 years of progress in this area. Ann. N.Y. Acad. Sci. 140 (1967) 808-834

16) GLASS, G.B.J.: C. STEPHANSON, M. RICH: Paper electrophoretic analysis of gastric juice in health and disease and its physiological and clinical significance. Gastroenterologia 86 (1956) 384-395

17) GLASS, G.B.J.: Proteins in Gastric Secretion, in: The Physiology of Gastric Secretion. Universitetsforlaget, Oslo 1968, 456-477

18) GLASS, G.B.J.: Fractionation of Macromolecular Components of Human Gastric Juice by Electrophoresis, Chromatography, and other Physiochemical Methods. Advances in Clinical Chemistry 7, (1964) 373-479

19) GLASS, G.B.J., L.J.BOYD: The three main components of the human gastric mucin: dissolved mucoproteose, dissolved mucoprotein and mucoid of the gastric visible mucus. Gastroenterology, 12 (1949) 849

20) GRÄSBECK, R.: Fractionation of human gastric juice and saliva emphoying starch electrophoresis. Gastroenterologia 84 (1955) 99-102

21) GULLBERG, R., B. OLHAGEN: Electrophoresis of human gastric juice. Nature 184 (1959) 1848 - 1849

22) HEINKEL, K., R. GUGLER: Der duodenogastrische Reflux und seine Bedeutung. 10. Int. Magensymposion. Berlin, 9. - 12. Mai 1978

23) HEISKELL, Ch., L.: Normal Serum proteins in gastric juice. Gastroenterology 40 (1961) 775 - 781

24) HENNING, N., H. KINZLMAIER, L. DEMLING: Über die elektrophoretisch darstellbaren Proteine normaler und pathologischer Magensäfte. Münch. med. Wschr. 95 (1953) 423-426

25) HILLER, E., H. BISCHOF: Über den Protein- und Aminosäuregehalt des menschlichen Magensaftes, dargestellt mittels Elektrophorese und Papierchromatographie. Medizinische 48 (1953) 1531-45.

26) HINKE, P.R.: Veränderungen der Eiweißzusammensetzung im Magensaft bei Ulcus duodeni vor und nach selektiver proximaler Vagotomie mit Pyloroplastik. Inaug.-Diss., München 1977

27) HIRSCH-MARIE, H., P. BURTIN: Etude électrophoretique et immunochimique des proteines du liquide gastrique normal. Rev. Franc. Etudes Clin. Biol. 8 (1963) 145-155

28) HJERTÉN, S., S. HERSTEDT, A. TISELIUS: Some Aspects of the Use of "Continuous" and "Discontinuous" Buffer Systems in Polyacrylamide Gel Electrophoresis. Anal. Biochem. 11 (1965) 219 - 223

29) HOLLANDER, F.: The two component mucus barrier. Archiv. Int. Med. 93 (1954) 107-120

30) HOLLE, F.: Spezielle Magenchirurgie. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1968

31) HOLLE, F. u. Mitarbeiter: Zur Theorie und Praxis der selektiven proximalen Vagotomie (S.P.V.) und Pyloroplastik. Bull. Soz. Int. Chir. 31 (1972) 90-99

32) HOLLE, F.: Individualisierende chirurgische Behandlung des Gastroduodenalulkus (GDU), in: Demling, L.: Klinische Gastroenterologie. Band I. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1973

33) HOLLE, F., S. ANDERSON, S.: "Vagotomy" latest advances. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1974

34) HOLLE, F. u. Mitarb.: Die nicht-resesierende Chirurgie des Gastro-Duodenal-Ulkus. II. Indikation und Technik. Mänch. med. Wschr. 118 (1976) 777-784

35) HOLLE, G.E.: Langzeituntersuchungen der Fundusschleimhaut beim Gastroduodenalulkus nach SPV und Pyloroplastik. Z. Gastr. 16 (1978) 57-65

36) JEFFRIES, G.H., F.W. SMITH, D.W. HOSKINS, M.H. SLEISENGER: Fractionation of the uon dialyzable components of normal human gestric juice by starch gel electrophoresis. Gastroenterology 41 (1961) 467-478

37) JUNGINGER, Th., H. PICHLMAIER: Die postoperative Vagotomiekontrolle. Münch. med. Wschr. 120, 1978, 955-960

38) KUHN, D., H. WEICHER: Glykoprotein-Isolierung aus dem Magensaft. Z. Klin. Chem. u. klin. Bioch. 8 (1970) 80-84

39) LEHY Th. et al.: Gastric Mucins in Four Cases of Zollinger-Ellison-Syndrome. Am. J. Dig. Dis. 17 (1972) 767-779

40) LÜDERS, K., J. RADOMSKY, E. UNGEHEUER: Magenstumpfkarzinom (Übersichtsreferat). Med. Klinik 74 (1979) 57-66

41) MAIWALD: Funktionelle Bedeutung der gastralen Proteolyse. Med. Klinik 74 (1979) 1565-1574

42) MAURER H.R.: Disk-Elektrophorese,Walter de Gruyter & Co. Berlin 1968

43) MAURER H.R., R.C. ALLEN: Useful Buffer and Gel Systems for Polyacrylamide Gel Electrophoresis. Z. klin. Chem. u. klin. Biochem. 10 (1972) 220-225

44) MOZSIK, R. et al.: Alterations in stomach wall glycoproteins during gastric ulceration by pyloric ligation. Dig. 5 (1972) 253-260

45) NORPOTH, L. et al.: Elektrophoretische Studien am menschlichen Magensaft. Dtsche. Med. Wschr. 77 (1952) 563-564

46) OTTENJAHN, R.: Neue Aspekte der Pathophysiologie des Ulkus-Leidens. Münch. med. Wschr. 116 (1974) 181-184

47) PIPER, D.W. et al.: The electrophoresis of human gastric juice. Gut 3 (1962) 349-366

48) PIPER, D.W. et al.: The electrophoretic pattern of normal human gastric juice and of the gastric juice of patients with gastric ulcer and gastric cancer. Gut 4 (1963) 236-242

49) PIPER, D.W. et al.: The Peptide Fraction of Gastric Juice. Scand. J. Gastroent. 7 (1972) 113-118

50) PUGH, B.L. et al.: Electrophoretic studies of the mucin fraction from the human gastric juice. Proz. Soz. Exper. Biol. & Med. 79 (1952) 674

51) ROSS, B., KAY. A.W.: The insulin test after vagotomy Gastroent. 46 (1964) 379-386

52) SCHRAGER, J.: Sulfated Mucopolysaccharides of the Gastric Secretion. Nature 201 (1964) 703

53) SCHRAGER, J.: The chemical composition and function of gastrointestinal mucus. Gut 11 (1970) 450-456

54) SCHWAMBERGER, K., H. REISSIGL, N. FALSER: Ulcus ventriculi und duodeno-gastrischer Reflux. Chirurg. 45 (1974) 261-263

55) STRAUSS, P., L. MAIWALD: Vergleichende Untersuchung zum Nachweis von funktionellen Beziehungen zwischen Serum-Eiweiß und Magensaft-Eiweiß mit Hilfe der Immun-Elektrophorese, der Disk-Elektrophorese und der Immun-Diffusionsmethode. Zschr. Verb. Techn. Ass. 3 (1977) 107-126

56) TAYLOR, W.H.: Gastric Proteolysis in Disease 2. The proteolytic Activity of Gastric Juice and Gastric Mucosal Extracts from Patients with Chronic Gastric and Duodenal Ulcer. J. Clin. Path. 12 (1959) 338-343

57) Wiebecke, B.: Epidemiologie und pathologische Anatomie des Dickarmkarzinoms. Referat in: Fortbildungsabende der Chirurgischen Klinik der Universität München über Gastrointestinale Tumoren (31.5.1978).

Herrn Professor Dr. F. Holle danke ich aufrichtig für die mir bereitwillig gewährte Überlassung der Arbeitsmöglichkeit an der Klinik.

Für die freundliche Überlassung des Themas möchte ich dem Oberarzt an der Chirurgischen Poliklinik München, Herrn Prof. Dr. W. L. Brückner danken.

Frau I. Lehr und Herrn Dr. H. Rath danke ich für die praktischen Ratschläge bei der experimentellen Durchführung der Arbeit.

Lebenslauf

Am 10. April 1953 wurde ich als Sohn von Josef Huber und seiner Ehefrau Stefanie, geb. Edhofer, in Neukirchen geboren.

Von 1959 - 1965 besuchte ich die Volksschule in Neukirchen, danach vier Jahre die Staatliche Realschule in Eggenfelden und weitere vier Jahre das Mathematisch-Naturwissenschaftliche Gymnasium in Pfarrkirchen, wo ich das Zeugnis der Reife erhielt.

Mit dem Studium der Medizin begann ich im Wintersemester 1974 und legte 1976 die Ärztliche Vorprüfung ab. 1981 erhielt ich die Approbation als Arzt.